

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-22013

⑪ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)1月29日

A 61 K 9/08  
47/00

3 3 6

B-6742-4C  
F-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 眼内投与組成物及びその使用方法

⑮ 特 願 昭62-103389

⑯ 出 願 昭62(1987)4月28日

優先権主張 ⑰ 1986年4月28日 ⑱ 米国(US) ⑲ 856390

⑳ 発 明 者 ナンシイ・ケラー アメリカ合衆国カリフォルニア州94301パロアルト・ウェ  
ブスターストリート 2144㉑ 発 明 者 オレスト・オレジニク アメリカ合衆国カリフォルニア州95129 サンホセ・ポリ  
ナドライブ 4433㉒ 発 明 者 マーク・バリイ・アベ アメリカ合衆国マサチューセッツ州01810 アンドーバー・  
ルソン ファイリツプストリート 26㉓ 出 願 人 アイオーラブ・インコ アメリカ合衆国カリフォルニア州91711クレアモント・ア  
ーボレーテッド イオーラブドライブ 500

㉔ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

眼内投与組成物及びその使用方法

## 2. 特許請求の範囲

1. 薬剤化合物又はその無毒の製剤的に許容で  
きる塩及び眼科学的に許容できる、無毒の粘度上昇性多糖  
の水溶液から成る、制御放出注射可能眼内投与組  
成物。2. 該多糖はヒアルロン酸である、特許請求の  
範囲第1項記載の組成物。3. 該多糖は750,000未満の分子量を有  
するヒアルロン酸である、特許請求の範囲第1項  
記載の組成物。4. 該多糖はヒアルロン酸と硫酸コンドロイチ  
ンの混合物である、特許請求の範囲第1項記載の  
組成物。5. 該薬剤化合物は炎症抑制剤である、特許請  
求の範囲第1項記載の組成物。

6. 該薬剤化合物はステロイドである、特許請

求の範囲第5項記載の組成物。

7. 該薬剤化合物はデクサメタゾンリン酸ナ  
トリウムである、特許請求の範囲第5項記載の組  
成物。8. 該薬剤化合物は抗生物質である、特許請求  
の範囲第1項記載の組成物。9. 特許請求の範囲第1項記載の制御放出投与  
組成物を目の中に硝子体内的に注射することを特  
権とする、目の内部への薬物の投与方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 発明の背景

## 発明の分野

本発明は薬物の眼内投与に関し、さらに詳細に  
は目の内部への薬物の投与のための組成物に関す  
るものである。

## 従来の方法の記述

目の内部の組織中で起る病気の治療は医師に対  
し困難な問題を提起する。組織の多くは、きわめ  
て繊細であって、外科的な処理によって傷を受け  
やすく、且つ薬物による治療もまた、多くの眼の

組織は必ずしも多くの血液の供給を受けないから、やはり困難である。特に、感染の病巣に対して抗生物質を供与することが困難である細菌性エンドフタルミチス(endophthalmitis)の場合に大きな困難に直面する。

それ故、十分な量の薬物が全身的循環を通じて眼内の目標組織に達することを期待する全身的投与によって、又は、十分な薬物が拡散及び／又は局所循環によって目標組織に達することを期待して、たとえば、点眼薬又は軟膏の形態で、局所的に投与することによって、眼病の治療に対して薬物を供与することは、好都合なことである。

明らかに、これらの方法は、それぞれ欠点を有している。多くの目の組織、たとえば角膜、硝子体など、への薬剤化合物の血液からの浸透は効率的ではないから、全身的循環を通じての眼病薬の投与は、体のどこかに望ましくない副作用を誘発するおそれがある。薬剤化合物の比較的高い血中濃度を必要とする。同様に、局所的に投与した薬物の目の表面から内部組織への転移は非効率的で

に注射を行なうことを好まない。

それ故、何回もの注射を必要とすることなく、一回の効率的な注射手段によって目の内部に薬物を供給するための方法に対する要望が存在し続けている。

#### 発明の要約

この目標は、ここに、眼科学的に許容できる、無毒の、粘度上昇性多糖を含有する、薬剤化合物又はその製剤的に許容できる無毒の塩の水溶液から成る注射可能な組成物によって達成された。

かくして、本発明の目的は眼内投与形態を提供することにある。

もう一つの目的は薬剤化合物の持続的な放出の可能な眼内投与形態を提供することにある。

また別の目的は多糖を混入する眼内投与形態を提供することにある。

本発明のその他の目的は以下の説明によって明白となるであろう。

#### 本発明及び好適具体例の詳細な説明

本発明の眼内投与組成物は、治療すべき組織と

あるばかりでなく、涙によって洗い去られる傾向もある。それ故、局所的に投与した薬物は最適な有効性を示さない。

薬剤が拡散及び局所的循環によって目の所望部位に達することをめざして、眼縁部への注射によって目に薬剤を投与することも行なわれている。この方法は涙液の浸出作用による薬剤の一部の損失を避けることができるが、局所投与のその他の欠点はまぬがれない。

薬剤化合物の溶液の直接注射によって目の内部に薬剤を投与する、いくつかの試みが行なわれている。この方法は薬物を目標組織と接触させて置くことができるけれども、薬物を通常の注射可能溶液として投与する場合には、効果的であるために十分な時間にわたって薬物を治療すべき組織と密接に接触したままに保つことができず、且つ眼球を針で刺さなければならないといった欠点を有している。このような目に対する外傷原因のために、医者は、特に、必要な治療の持続を提供するために何回もの注射を必要とする場合に、目の内

接触させて又は可能な限り近くで、眼球内に注入する。本発明の粘稠な投与組成物は、注射部位からそれ自体で拡散し去ることはなく、且つその粘度は薬剤が注射部位から拡散し去ることを妨げる。むしろ、本発明の組成物は注射した投与物から目標組織への薬剤の緩徐な拡散を許し、それによって薬物に対する非粘稠薬剤を用いる通常の注射よりも長い時間にわたって治療上有効な薬剤の投与量を目標組織に提供するように、制御した薬物の放出を確実にする。

本発明の組成物の粘度増大性多糖成分は、眼内環境中に導入するときには不利な反応を生じることがない任意の多糖とすることができる。特に、多糖は、取り巻いている組織に対する必従的な損傷を伴って、有機体による免疫応答を引き起す抗原であってはならない。好適な粘度上昇性多糖はヒアルロン酸であるが、これはD-グルクロン酸とN-アセチル-D-グルコサミンの天然に生じる重合体である。ヒアルロン酸は肝臓、硝子体膜、滑膜、腱鞘のとさかななどのような動物組織中に、

且つまた、たとえばグループA及びC溶血性連鎖球菌のような、ある種の細菌中に認められる。それは一般に肺炎又は雄鶏のとさかから工業的な規模で取得することができる。天然に存在する重合体の分子量は、単離の原料と方法に依存して、約50,000乃至約8,000,000の範囲である。使用することができるヒアルロン酸の1種は、パラズの米国特許第4,141,973号中に開示したようにして調製される超純粋、非炎症性ヒアルロン酸である。特に好適なヒアルロン酸は、実質的に電解質を含有していない、等張水溶液中に溶解する、750,000未満の分子量を有する超純粋重合体である。このような溶液は、本発明の組成物の有利な効果を達成するために十分な高い粘度を有しており、且つ実際に、実質的にそれよりも高い分子量を有するヒアルロン酸の溶液に匹敵する粘度を有しているが、これは通常の塩化ナトリウムとリン酸塩緩衝電解質と共に処方することができる。

本発明の眼内投与組成物は、組成物を注入するトン、ペンシルバニア(1980)、1123-1146頁中に記されている抗生物質の説明中に認めることができる。

本発明の組成物の眼内注射によって有効に治療することができる別の状態は眼内炎症、たとえば、ぶどう膜炎、である。炎症状態の治療のためには本発明の組成物は炎症抑制薬物、たとえば、ステロイド又は非ステロイド炎症抑制薬物を含有する。炎症治療のために本発明の組成物中で使用する薬物の量は薬物の選択及び目の内の炎症の程度と位置に依存して異なる。本発明の組成物中で使用するべき炎症抑制薬物の選択とその濃度は、熟練した医者の通常の能力内にある。適当な炎症抑制ステロイドは「レミントンの調剤の実験」、A. オーソル編、第16版、マック出版(株)、イーストン、ペンシルバニア(1980)、901-912頁中に挙げられているものの中に見出すことができる。非ステロイド系炎症抑制薬物は同書中の912-913頁に見出すことができる。典型的なステロイド系炎症抑制薬物はデキサメタゾン、ベクロメ

部位からのその内に含まれる薬物の実質的な拡散を防ぐために十分な粘度を有していなければならない。いうまでもなく、正確な粘度は限定的ではなく、熟練した医者は、眼内薬剤組成物中に多かれ少なかれ多糖を混入することによって、所望の粘度を選択することができる。

本発明の眼内薬剤組成物中に含有される薬剤化合物は眼組織の状態の処理において用いられる任意の薬物とすることができる。細菌性のエンドブタルミチスの治療のためには、組成物は細菌感染と戦かうために有効な量の抗生物質を含有する。その量はいうまでもなく使用する特定の抗生物質に従って異なり且つ本発明の組成物中の抗生物質とその量の選択は、熟練した医者の日常的な能力内にある。適当な抗生物質はペニシリン、セファロスポン、アミノグリコシド、たとえば、ゲンタマイシン、テトラサイクリンなどを包含する。本発明の組成物及び方法において使用することができる抗生物質は、「レミントンの調剤の実験」、A. オーソル編、第16版、マック出版(株)、イース

タゾン、ベータメタゾンなどを包含する。典型的な非ステロイド系炎症抑制薬物はインドメタシン、イブプロフェンなどを包含する。

次いで、通常の等張食塩水薬剤と本発明の組成物を使用する注射薬による眼内薬物の効能を比較する以下の実施例によって、本発明を例証する。実施例は例証のためであるに過ぎず、特許請求の範囲によってのみ規定する本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

#### 実 施 例

この実施例は本発明の組成物中で投与した場合のデキサメタゾンの炎症抑制効果を通常の食塩水溶液中でそれを投与した場合と比較して示す。

目の炎症状態を、以下の手順によって、ニュージランド白ウサギに生じさせた。体重2.2-3.6 kgのウサギを用いた。それらのウサギを、2日間で1日に3回与える皮下注射によって、ウシの血清アルブミン蛋白質に対し増感させた。最後の増感投与の3日後に、各動物の一方の目を、抗原の卵白体内注射によって誘発させた。注射前

に目に麻酔をかけ、眼球の背部を露出させて、0.1mlのハミルトン注射器から30ゲージの針によって硝子体の中心部中に0.05mlの抗原溶液を注射した。外部眼筋系及び認められることができる血管を刺すことがないように、注意を払った。

抗原による硝子体内誘発に対して増感したウサギの免疫反応の結果は、通常のスリットランプを用いる目の検査によって観察し且つ評価することができる虹彩の炎症である。誘発の24時間後にスリットランプによって目を検査して、認められる虹彩血管の充血と虹彩の浮腫の存在に基づいて、数値的な評価値を求めた。治療を開始する前に、動物を虹彩の評価値によってグループに分けたが、従って、各実験に対して、その実験のためのグループ中の初期平均虹彩評価値は同様であった。初期評価及びグループへの動物の類別後に、治療を開始した。

炎症をステロイド炎症抑制薬物デクサメタゾンの投与によって治療した。1グループは0.1%の濃度を有する市販の懸濁液としてのデクサメ

に対する投与量応答を表わし、粘稠重合体溶液中で投与したデクサメタゾーンが食塩溶液中で投与したデクサメタゾーンによって生じる改善と比較して、炎症を生じた目の状態の実質的に向上した改善を与えることを示している。第2図は誘発前と対比した7日後のIOPを表わし、粘稠重合体溶液中でデクサメタゾーンを投与するときに、特に比較的高い用量水準において、正常値への眼内圧(IOP)の回復が一層良好であることを示している。第3図は7日後の水溶性液中の蛋白質濃度を表わし、水溶性液中の蛋白質の量が、重合体溶液中でデクサメタゾーンを投与した場合に、実質的に低下することを示している。最後に、第4図は、7日後の水溶性液中のPMN数を表わし本発明の粘稠重合体含有投与組成物中で投与する場合に、体液中のPMNの数が低下することを示している。

本発明を以上において十分に説明したが、本発明の精神又は本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態又は変更を具体化することができるということを了解すべきである。それ故、上

タゾーンの局所投与で治療した。

生理的食塩溶液(対照)、食塩水中のデクサメタゾーンりん酸ナトリウム、又は注射溶液の粘度を実質的に増大させるべき試料のヒアルロン酸を含有する水溶液中のデクサメタゾーンりん酸ナトリウムの硝子体内注射によって治療した。注射は0.1mlハミルトン注射器から30ゲージ針により眼球背部を通じて硝子体の中心部に対して徐々に行なった。種々の用量水準、すなわち、食塩水中のデクサメタゾーンに対しては50ミクログラム、125ミクログラム、250ミクログラム及び500ミクログラム、また重合体溶液中のデクサメタゾーンに対しては50ミクログラム、100ミクログラム、200ミクログラム又は500ミクログラムを与えた。虹彩の評価値と眼内圧を、誘発の28、48、72、96時間及び7日後に測定した。誘発の7日後に水性体液蛋白質濃度及び多形核白血球(PMN)評価値を測定した。

実験の結果を第1～4図に示す。第1図は虹彩炎症の、1回の硝子体内デクサメタゾーン注射に

記の具体例は、あらゆる点で例証的なものであって限定的なものともみなすべきではなく、上記の説明ではなく特許請求の範囲によって示す本発明の範囲、及び特許請求の範囲の同効物の意義と範囲内に入るすべての変更は、本発明中に包含すべきものとする。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例の実験の7日間にあたる、食塩対照と対比した、試験評価値の全体的な改善を示す。

第2図は、誘発前の眼内圧(IOP)に対しての7日後の相対眼内圧を示す。

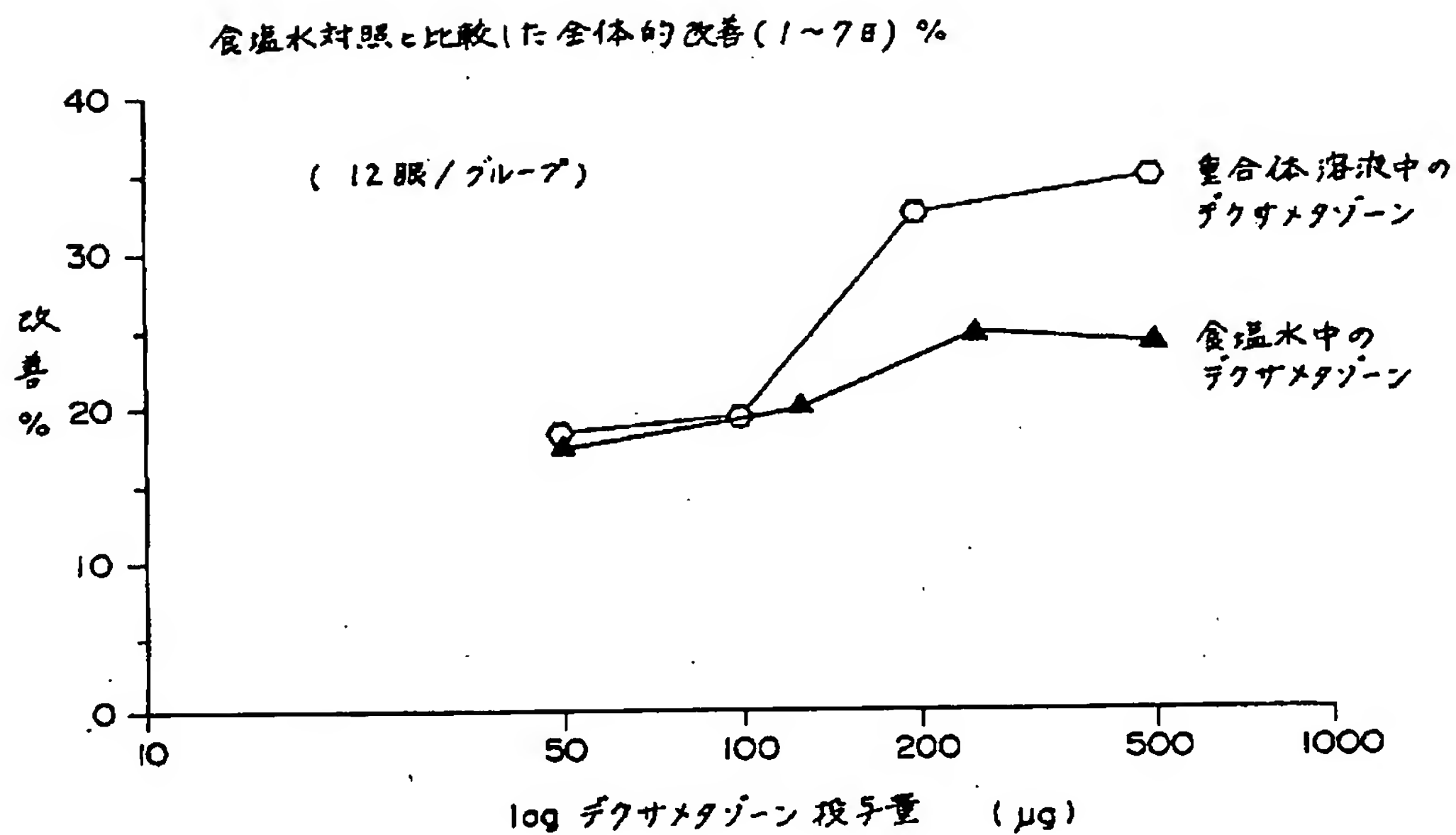
第3図は、7日後の水溶性液中の蛋白質濃度を示す。

第4図は、7日後の水溶性液中の多形核白血球(PMN)の数を示す。

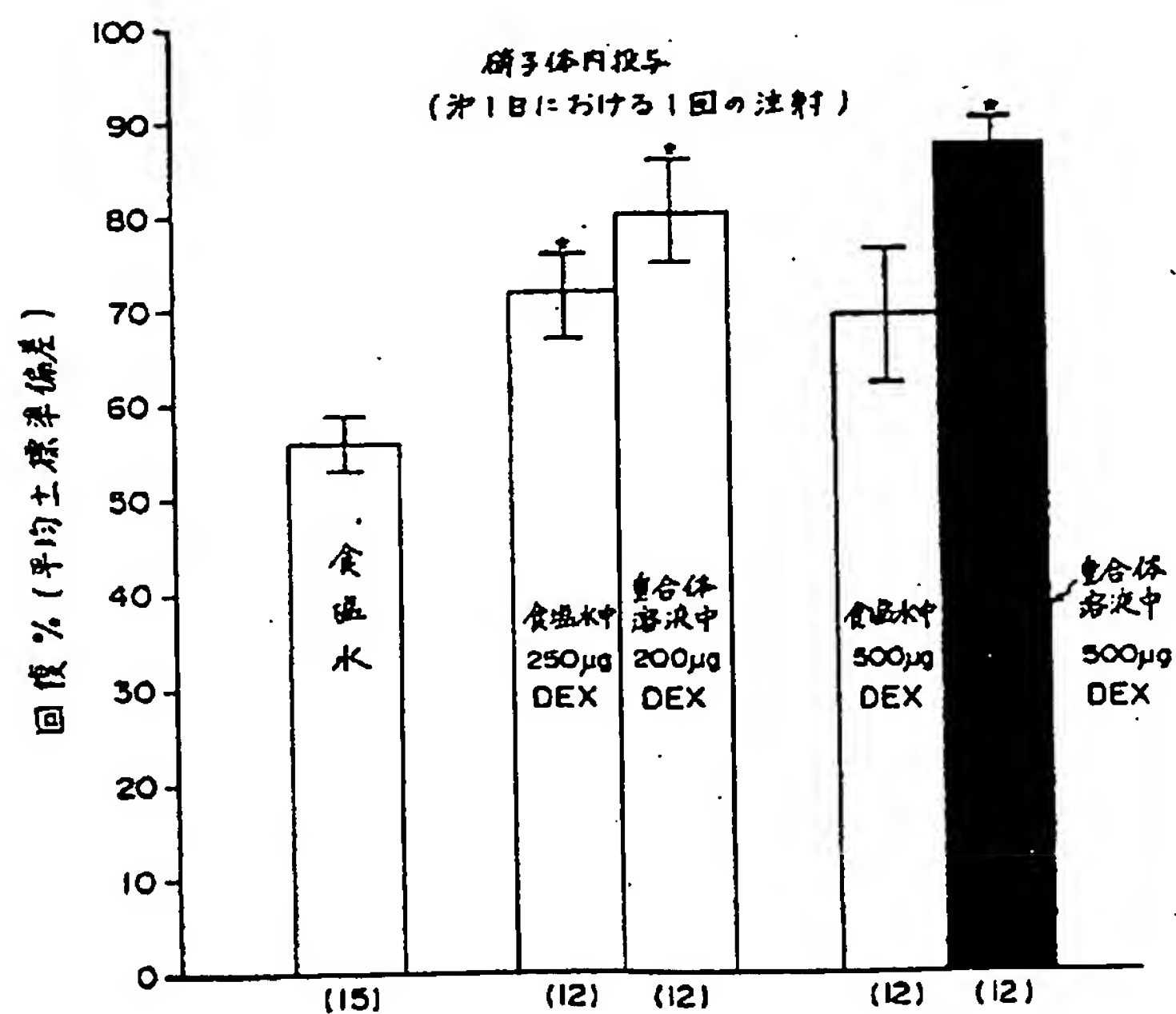
特許出願人 アイオラブ・インコーポレーテッド  
代理人 弁護士 小田島 平 吉



## 第1図

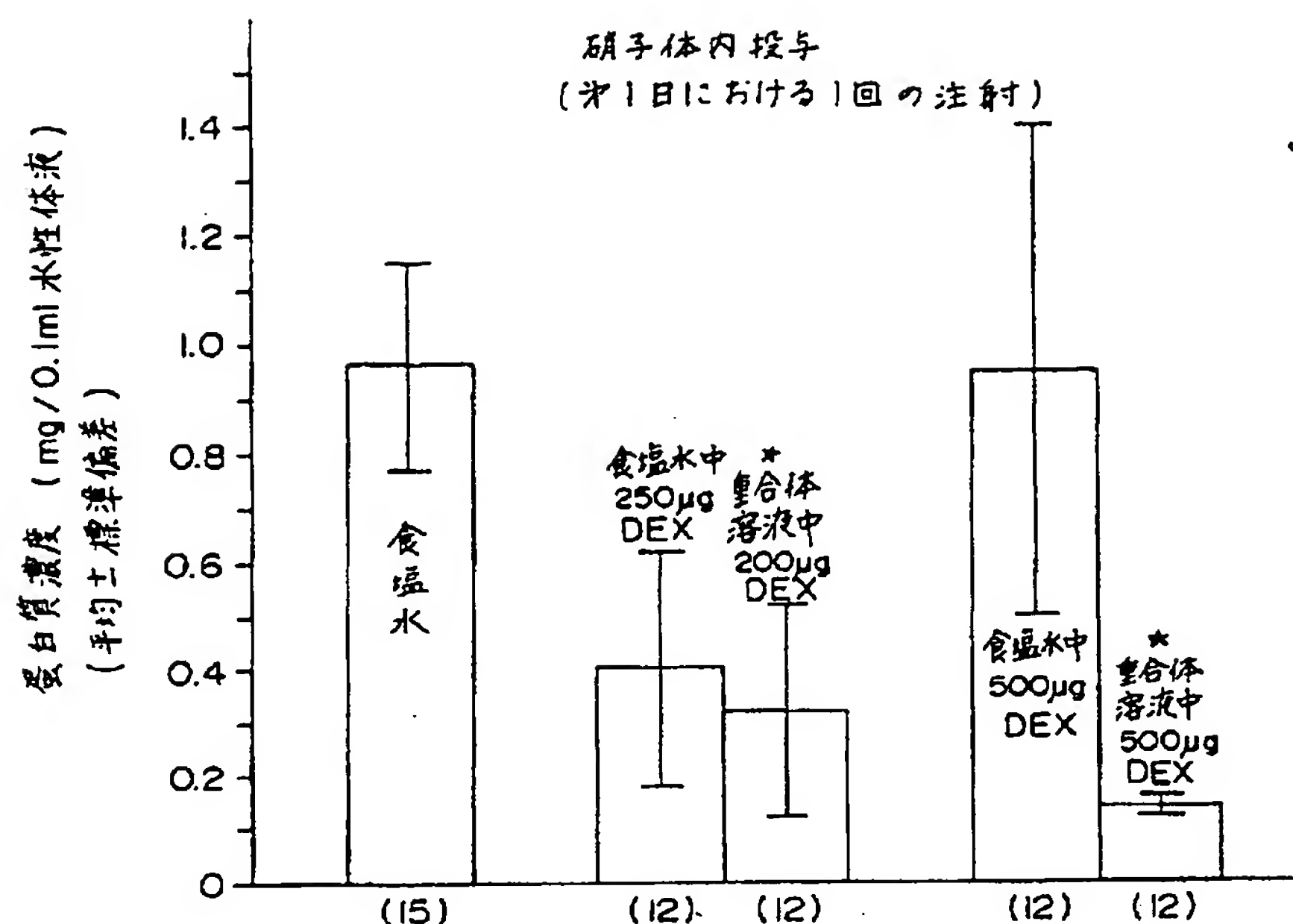


## 第2図

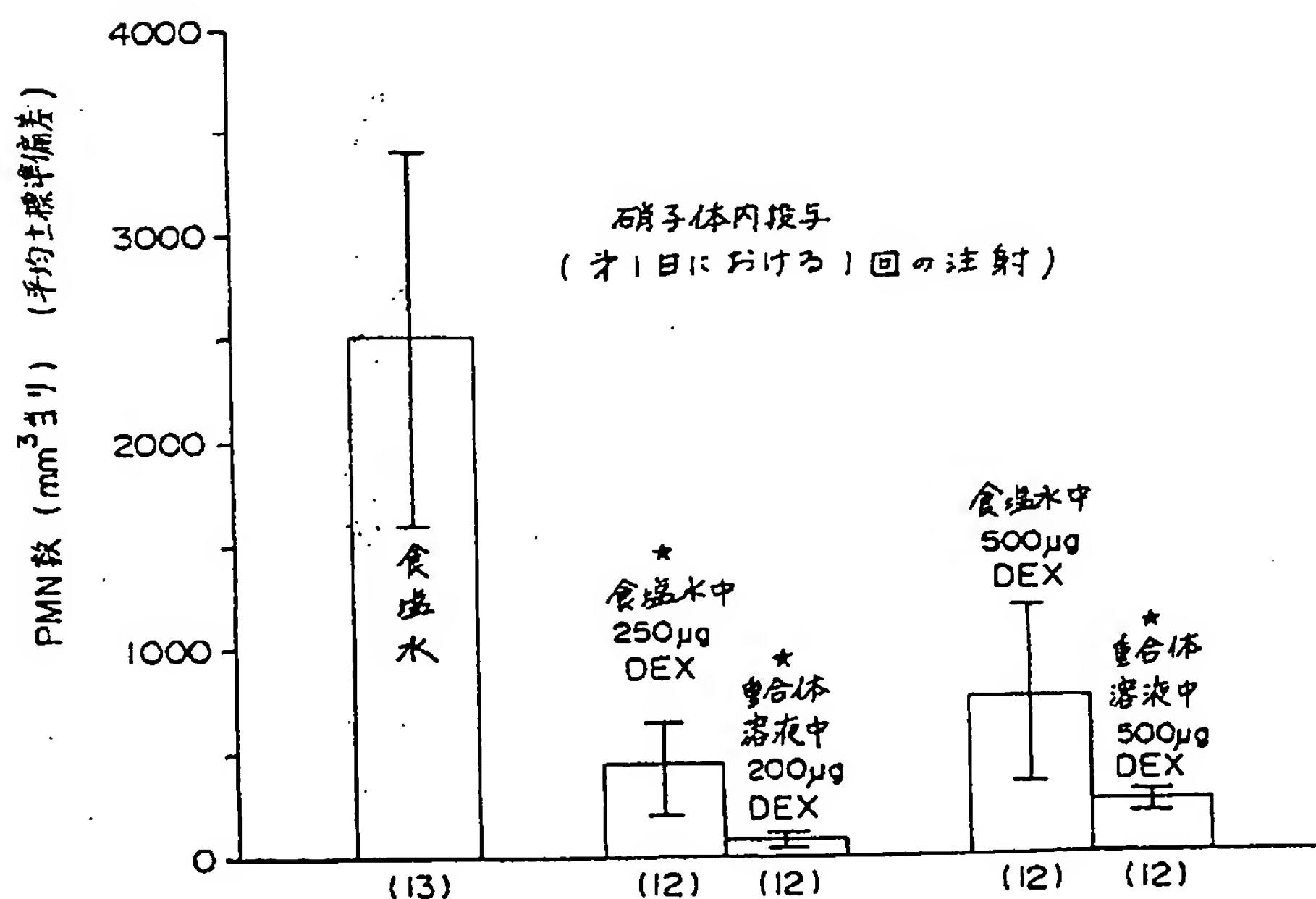




第3図



第4図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**